

Composition and method for inducing satiety

Publication number: JP7507546 (T)

Publication date: 1995-08-24

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- international: A23L1/22; A61K9/00; A61K9/14; A61K9/26; A61K9/28; A61K9/52; A61K9/54; A61K9/62; A61P3/04; A23L1/22; A61K9/00; A61K9/14; A61K9/26; A61K9/28; A61K9/52; A61P3/00; (IPC1-7): A61K9/00; A61K9/14; A61K9/28; A61K9/52

- European: A23L1/22B; A23L1/22B2

Application number: JP19930500833T 19930528

Priority number(s): WO1993US05193 19930528; US19920889710 19920528

Also published as:

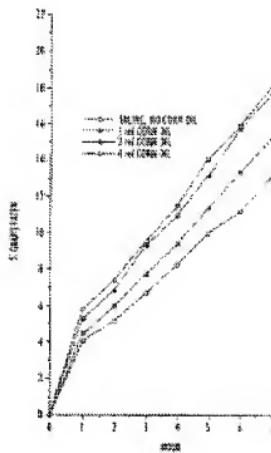
- US5753253 (A)
- US5322697 (A)
- WO9324113 (A1)
- EP0671907 (A1)
- EP0671907 (A4)
- CA2136871 (A1)
- CA2136871 (C)
- AU4400393 (A)
- AU684710 (B2)

<< less

Abstract not available for JP 7507546 (T)

Abstract of corresponding document: US 5753253 (A)

A composition and method for the control of appetite having food grade nutrients as the active ingredients, and a pharmaceutically acceptable delivery agent, formulated so that the active ingredient is released predominantly in the ileum. The active ingredient may include sugars, fatty acids, polypeptides, and amino acids. The delivery agent may be a pH sensitive coating, a cellulosic polymer coating or a diazotized polymer. The composition may be formulated into pellets of between 1 and 3 mm with a density of around 1.0. The composition may be administered with a liquid as a slurry, or it may be administered in a tablet form. The composition may be used in conjunction with any weight loss or weight maintenance program.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

第3部門第2区分

(43)公表日 平成7年(1995)8月24日

(51)Int.Cl.*	識別記号	序内整理番号	F I
A 61 K 9/00	ACN F	9455-4C	
9/14			
9/28	C	9455-4C	
9/32	J	9455-4C	
		9455-4C	
			A 61 K 9/14 K
			審査請求 未請求 予審査請求 有 (全 12 頁)
(21)出願番号	特願平6-500833		
(86)(22)出願日	平成5年(1993)5月28日		
(85)翻訳文提出日	平成6年(1994)11月28日		
(86)国際出願番号	PCT/US93/05193		
(87)国際公開番号	WO93/24113		
(87)国際公開日	平成5年(1993)12月9日		
(31)優先権主張番号	8 8 9, 7 1 0		
(32)優先日	1992年5月28日		
(33)優先権主張国	米国(US)		
(81)指定国	E P (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, I E, I T, LU, M C, NL, PT, SE), AU, CA, JP		
(71)出願人	マイヤー、ジェームス・エイチ アメリカ合衆国、カリフォルニア州 90402, サンタ・モニカ、ラ・メサ・ドラ イブ 2210		
(72)発明者	マイヤー、ジェームス・エイチ アメリカ合衆国、カリフォルニア州 90402, サンタ・モニカ、ラ・メサ・ドラ イブ 2210		
(74)代理人	弁理士 鈴江 武彦 (外3名)		

(54)【発明の名称】満腹感を誘導するための組成物および方法

(57)【要約】

食欲を制御するための組成物および方法であって、活性成分としての食品グレードの栄養素と、薬剤的に許容され得るデリバリー剤とを含有し、活性成分が回腸において優先的に放出されるように処方されている組成物および方法。活性成分は、糖、脂肪酸、ポリペプチド及びアミノ酸を含み得る。デリバリー剤は、pH感受性コーティング、セルロース性ポリマーコーティングまたはジアゾ化ポリマーであり得る。この組成物は、略1の密度を有する1~3mmのペレットに処方され得る。この組成物は、液体と一緒にスラリーとして、或いは錠剤の形で投与され得る。この組成物は、何れかの体重減少または体重維持プログラムと共に使用され得る。

請求の範囲

1. 施設対象の食欲を制御するための方法であって、施設対象によって摂取された選択された満腹感誘起剤の、腸での吸収を抑制することを具備した方法。

2. 請求項1に記載の方法であって、更に、施設対象によって摂取された選択された満腹感誘起剤、腸での吸収を人为的に遅延させることを具備した方法。

3. 施設対象の食欲を制御するための方法であって、選択された満腹感誘起剤と施設対象の腸との接触する長さを人为的に延長することを具備した方法。

4. 施設対象の食欲を制御するための方法であって、施設対象の腸における満腹感誘起剤の吸収を抑制して、回腸で最も高い吸収プロファイルを達成することを具備した方法。

5. 請求項2に記載の方法であって、更に、前記満腹感誘起剤と前記施設対象の腸との接触する長さを人为的に延長させることを具備した方法。

6. 請求項2に記載の方法であって、更に、前記施設対象の腸における前記満腹感誘起剤の吸収を抑制して、回腸で最も高い吸収プロファイルを達成することを具備した方法。

7. 請求項3に記載の方法であって、更に、前記施設対象の腸における前記満腹感誘起剤の吸収を抑制して、回腸で最も高い吸収プロファイルを達成することを具備した方法。

8. 請求項5に記載の方法であって、更に、前記施設対象の腸における前記満腹感誘起剤の吸収を抑制して、回腸で最も高い吸収プロファイルを達成することを具備した方法。

17. 請求項16に記載の組成物であって、前記縫合性コーティングが、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマー及びセルロース性ポリマーからなる群から選択される組成物。

18. 請求項17に記載の組成物であって、前記縫合性コーティングが、pH感受性ポリマーからなる群から選択される組成物。

19. 請求項1に記載の組成物であって、前記満腹感誘起剤は特に、選択形脂肪酸、オリベペチド、アミノ酸、それらの調導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含み、また前記調制剂に許容されるデリバリー剤は、イオン交換樹脂、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマーおよびセルロース性ポリマーからなる群から選択される組成物。

20. 請求項10に記載の組成物であって、前記満腹感誘起剤がドランジナトリウム、ドシル酸ナトリウムおよびこれらの混合物からなる群から選択される活性成分を含み、また前記デリバリー剤がpH感受性ポリマーからなる群から選択される耐酸性コーティングを含む組成物。

21. 食欲を抑制する方法であって、調制剂に許容される満腹感誘起剤を選択すること、該満腹感誘起剤を回腸において後発的に放出する、調制剂に許容されるデリバリー剤を選択すること、

1回投与量影響を妨害すること、該投与量影響を対して経口的に投与することとを具備する方法。

も高い吸収プロファイルを達成することを具備した方法。

9. 選択された満腹感誘起剤の効力を増強するための方法であって、前記満腹感誘起剤の腸での吸収を人为的に促進させることを具備した方法。

10. 調制剂に許容される満腹感誘起剤と、該満腹感誘起剤を回腸において後発的に放出するように施設された柔軟的に許容されるデリバリー剤とを含有する組成物。

11. 請求項10に記載の組成物であって、前記満腹感誘起剤が、食品グレードの栄養素、食品グレードの栄養素の調導体、食品グレードの栄養素の類縁体およびこれらの混合物からなる群から選択される活性成分を含む組成物。

12. 請求項11に記載の組成物であって、前記満腹感誘起剤が、糖、選択形脂肪酸、オリベペチド、アミノ酸、それらの調導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含む組成物。

13. 請求項12に記載の組成物であって、前記活性成分が、ドランジナトリウム、ドシル酸ナトリウムおよびこれらの混合物からなる群から選択される組成物。

14. 請求項10に記載の組成物であって、前記満腹感誘起剤が、イオン交換樹脂および耐酸性コーティングからなる群から選択される組成物。

15. 請求項14に記載の組成物であって、前記デリバリー剤がイオン交換樹脂である組成物。

16. 請求項14に記載の組成物であって、前記デリバリー剤が耐酸性コーティングである組成物。

22. 請求項21に記載の方法であって、更に、前記満腹感誘起剤を、次の食事の時に最も他の満腹感が生じる時において前記施設対象に投与することを具備した方法。

23. 請求項21に記載の方法であって、前記投与形態が経口である方法。

24. 請求項21に記載の方法であって、前記投与形態が経腸である方法。

25. 請求項21に記載の方法であって、前記投与形態がマルチ粒子カプセルである方法。

26. 請求項21に記載の方法であって、前記投与形態が粉末である方法。

27. 請求項21に記載の方法であって、前記満腹感誘起剤は特に、選択形脂肪酸、オリベペチド、アミノ酸、それらの調導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含み、また前記調制剂に許容されるデリバリー剤は、耐酸性コーティングからなる群から選択される組成物。

28. 請求項27に記載の方法であって、前記縫合性コーティングがpH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマー及びセルロース性ポリマーからなる群から選択される方法。

29. 請求項28に記載の方法であって、更に、前記選択された活性成分が、前記選択された耐酸性コーティングで直径1~3mmの粒子中に封入することを具備した方法。

30. 請求項29に記載の方法であって、前記粒子が0.5~2.0の密度を有する方法。

3.1. 請求項3-0に記載の方法であって、前記粒子が0.75~1.25の密度を有する方法。

3.2. 請求項3-1に記載の方法であって、更に、前記粒子をマルチ粒子カプセルの形で投与することを具備した方法。

3.3. 請求項3-1に記載の方法であって、更に、前記粒子を液体と混合し、得られた混合物を動物に投与することを具備した方法。

3.4. 食欲制御用錠剤であって、

類、遮離形崩壊、ポリペチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含む満腹感誘起剤と、

イオン交換樹脂、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマーおよびセルロース性ポリマーからなる群から選択されるデリバリー剤とを含有する錠剤。

3.5. 請求項3-0に記載の食欲制御用錠剤であって、前記満腹感誘起剤はデカニン酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物からなる群から選択される活性成分を含み、また前記デリバリー剤はpH感受性ポリマーからなる群から選択される活性性コーティングを含む錠剤。

3.6. 食欲制御用錠剤であって、

類、遮離形崩壊、ポリペチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含む満腹感誘起剤と、

イオン交換樹脂、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマーおよびセルロース性ポリマーからなる群から選択されるデリバリー剤とを含有する粉末剤。

リバリー剤とを含有する錠剤。

3.7. 請求項3-6に記載の食欲制御用錠剤であって、前記満腹感誘起剤はデカニン酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物からなる群から選択される活性成分を含み、また前記デリバリー剤はpH感受性ポリマーからなる群から選択される活性性コーティングを含む錠剤。

3.8. 食欲制御用粉末剤であって、

類、遮離形崩壊、ポリペチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含む満腹感誘起剤と、

イオン交換樹脂、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマーおよびセルロース性ポリマーからなる群から選択されるデリバリー剤とを含有する粉末剤。

3.9. 請求項3-8に記載の食欲制御用粉末剤であって、前記満腹感誘起剤はデカニン酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物からなる群から選択される活性成分を含み、また前記デリバリー剤はpH感受性ポリマーからなる群から選択される活性性コーティングを含む粉末剤。

4.0. 食欲制御用マルチ粒子カプセルであって、

類、遮離形崩壊、ポリペチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含む満腹感誘起剤と、

イオン交換樹脂、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマーおよびセルロース性ポリマーからなる群から選択されるデリバリー剤とを含有する粉末剤。

明細書

満腹感を誘導するための組成物および方法

【発明の背景】

1. 発明の分野

本発明は、ヒトの食欲を制御するための組成物および方法に関する。より詳細に言ふと、本発明は栄養素を団塊に集中させて人間に満腹感を誘導することに関する。

2. 関連技術

主要な第一のウエイトコントロール剤は、中枢神経系(CNS)に作用して食欲を抑制する系剤である。このCNS系食欲抑制剤の主な種類は、脳幹におけるカテコールアミン作動性受容体と相互作用する。これらの中には、アンフェタミン、フェンメトラジン(phenmetrazine)およびジエチルブロブリオシン(dietrylpropion)のような強制制御、並びにフェニルプロパンアミンのような大麻素が含まれる。これに対して、マニジドール(mazindol)はカテコールアミンではないが、中枢神経系を活性化させる別の種類のCNS活性素である。これら夫々の薬剤は常習癖を生じる可能性があり、また食欲を減退させる有効投与量(即ち、食物摂取を20~30%抑制する投与量)において、神経過敏、集中力の喪失および不眠症のような顕著なCNS副作用を生じる。他の種類のCNS活性食欲抑制剤は、セロトニン作動系を阻害する。例えば、D-フェンフルラミン(D-fenfluramine)は選択的にセロトニンを放出および結合させるが、食欲抑制レベルにおいて沈

静作用を生じ、また投薬を中止すると劇状に陥ることがある。フルオキセチン (floxitine) は、脳内におけるセロトニン再吸収の阻害剤である。しかしながら、食欲抑制に効果的な投与量において、フルオキセチンは悪心および無力感 (虚脱、倦怠) を引き起こす。

第二の主なウエイトコントロール剤は、消化酵素の抑制によって栄養素の低吸収を促進する薬剤である。このカテゴリーに含まれる一つの薬剤はアカルボース (metformin)、即ち、アミーラーゼ及び刷子酵素グリコシダーゼのパクテリア性阻害剤である。他の一つはテトラヒドロリポスタチン、即ち、リバーゼの真菌性阻害剤である。これらの薬剤は炭水化物およびノマトは脂肪の消化を妨げることによって作用するので、消費量を維持しても、吸収されるカロリー量は効果的に減少される。一つの欠点は、対応する薬剤の阻害を、消化の全期間を通して実質的に完全に維持しなければならないことであり、このような状態を達成することは殆ど不可能である。こうして、アカルボースはヒトには効かないことがされ、またテトラヒドロリポスタチンはヒトによる脂肪吸収を30%減少させるに過ぎないことが示された。このタイプの薬剤の第二の欠点は、これら薬剤を服用している患者が他の食物に接して過食症になることがある。例えば、テトラヒドロリポスタチンを服用している患者は、脂肪吸収の減少を補うために、より多くの炭水化物を消費しようとする。従って、脂肪の吸収量によるカロリー減少は、特に他の種類の食物の摂取量増大によって相殺されてしまう。

第三のウエイトコントロール剤は、低カロリーまたは低栄養の食用代替物、例えば、糖代替物のサッカリン又はメトラスカイト (maltitol)、および脂肪代替物のスクロースボリエヌルである。これらの薬剤は、吸収はされないけれども、代替された本来の栄養素と同様の味覚および/またはテクスチャ (食感) を提供する。これら代替物の欠点は、代替物によるカロリー減少を補うために過食症を生じることである。非消化性脂質であるスクロースボリエヌルの場合、脂溶性の腸肝的に循環するビタミン類が吸収されないボリエヌルに分配され、身体から喪失される。テトラヒドロリポスタチンの場合にも同様の問題を生じる可能性がある。

或るときには、発熱性薬剤も使用される。上述のカテゴリアミーラーゼは、食欲抑制作用に加えて発熱性作用を有している。また、甲状腺ホルモンも普段から使用される。半絶食のダイエットは、短期間の体重減少には効果的であるが、ダイエットを継続すると再び体重増加をきたすのが常である。長期間の半絶食のダイエットは、多くの必須栄養素の不足を生じるので、栄養の基礎である。

食欲を制御するために、外因的な装置も用いられてきた。胃の膨張器を増して満腹感の応答を増大させるとの理論に従って、内視鏡的な技術によって胃内バルーンを設置することが行われたことがある。しかしながら、この方法は、体重減少を促進する上位食事制限法よりも誤認であることが示されており²、またその長期間の使用によって胃潰瘍、およびバルーンが小網に移動して腸閉塞をもたらすといった難渋な

副作用を伴うので、既に中止されている。

例的に行はれた患者 (ボディマス指標 $> 29 \text{ kg/m}^2$ 、体重超過よりの約3%) は、通常的には正常人の4倍よりも高い発症率で、糖尿病、心血管疾患、子宮癌、乳癌、実性腫瘍症に罹患し、また社会的秘恥 (social stigma) を受けるので、肥満学的な手術を受けることを求められる。空腹バイパス (最初の手術は30年以上前に実行された) は、術前の不適切な栄養不良、致命的な肝硬変または腎不全のような重要な副作用のために、現在はもう行われていない。現在行われている手術は回腸バイパス、胃バイパスおよび胃分割 (ステーピング) であるが、長期間の副作用は未だ決定されていない。

【発明の概要】

本発明の一つの目的は、公知の化合物、組成物および方法に伴う欠点および副作用を回避するよう、動物における食欲を制御するための組成物および方法を提供することである。

従って、食品グレードの栄養素 (天然の食品) から選ばれる少なくとも一つの活性成分を含んだ柔軟的かつ容可能な満腹誘起剤、而記活性成分を回腸において優先的に放出するように適切な薬剤的に作用されるデリバリー剤とを含有する組成物が提供される。食品グレードの栄養素には、糖、遊離脂肪酸、ポリペプチド、アミノ酸およびこれらの前駆体である適切な食品が含まれるが、これらは前駆体である

のではなく。本発明の一態様に従えば、前記活性成分は、糖、遊離脂肪酸、フェニルアラニンポリペプチド及びアミノ酸からなる群から選択される。他の態様に従えて、前記活性成分にはグルコース及びキシロースのような单糖類が含まれる。更に、より望ましい溶解性、緩衝pH、吸収性、腸内の栄養素セシルに対する親和性、又はこれら活性の組み合わせによって満腹感反応の能力を向上させるために、天然食品の代わりに又はこれと組み合わせて、「感知される」天然食品 (tested natural foodstuff) の化学的導体または化学的類縁体を使用してもよい。例えば、麦芽デシルは天然食品である麦ガムエートの類縁体である。デカシルセナトリウムおよびデシル硫酸セナトリウムは、好みらしい活性成分である。前記に許容可能なデリバリー剤にはイオン交換樹脂、並びに舌感受性ポリマー類、ジアゾ化ポリマー類およびセルロースポリマー類のような編溶性コーティングが含まれる。更に、食欲を制御するための方法であつて、a) 食品グレードの栄養素からなる群から活性成分を選択することと、b) pH感受性ポリマー類、ジアゾ化ポリマー類およびセロースポリマー類からなる群から脂溶性コーティングを選択することと、c) 選択された脂溶性コーティングで、選択された活性成分を直径1~3mm、密度0.5~2.0の粒子にカプセル化することと、d) その有効量を動物に投与することとを具備した方法を組合する。この方法は更に、前記活性成分を回腸で優先的に放出させることを具備する。一旦放出が開始されるとき、この放たれた回腸の全長を通じて生じる。

本発明は、本願の発明者によって開拓された幾つかの発見の総合である。

満腹感フィードバックの一部は脳から生じる。しかし発明者は、満腹感をトリガーする栄養素の制御に対して、大腸よりも小腸の方が遙かに感受性であることを見出した。加えて、小腸における栄養素に対する満腹感反応の強度は、該栄養素が吸収される量(*level*)の良さに比例することが見出された。最後に、同様における栄養素の吸収速度(天然条件下では栄養素が回腸に入った直後に完全に吸収される)を人為的に遅延させると、回腸での満腹感活性化を誘導する栄養素の能力が増強されることが、発明者によって初めて示された。本発明において用いられる「人為的」は、人間によって活動的および目的的に左右され、または制御されることを意味する。

かくして、本発明は、上記のような回腸内の栄養素に対する強力な満腹感反応に関する発見と、栄養素刺激物と接触した腸の全長に亘る強知覚反応の開拓に関する発見と、栄養素の吸収速度を人為的に遅延させ、また栄養素と脳との接触長さを延長させてより多くのセンサーをトリガーアクションすることにより、栄養素の能力を増強することによる発見との、新規かつ非直感的な発見である。従って、本発明の新しい態様においては、腸活性コーティングを施された多孔性粒子と形態から総括する放尿によって、これら三つの発見の全ての利点を得ることができる。この多孔性粒子と形態は、異なった浴解度で少量の栄養素を放出して栄養素を拡散し、最も効率的な満腹

感発生部位である回腸において、最も高い放出プロファイルおよび吸収プロファイルを達成する。放出プロファイルは、デリバリー剤によって消化管に沿う何れかの点で放出された栄養素の量を単純に反映している。特定の栄養素の吸収プロファイルは、消化管に沿う何れかの点での該栄養素の吸収を反映する。

腸活性コーティングを施された栄養素は、被剝またはスライス状料として、食事と共にまたは食間時に投与することができる。投与形態は回腸での放出を促進し、また回腸の食事時に混載するように設計される。この態様では、例えば5ml未満の液体で少量の栄養素で、頭脳的な満腹感を生じさせることができる。

本発明の良食制御組成物は、体重減少計画に付随して用いることにより、強制的なカロリー-採取制限の際の飢餓感または食事切望を減らすことができる。あるいは、本発明の組成物は体重減少を維持するための直観的な手段として(食物攝取を約40%低下させる能力による)；または体重減少を維持するための食事制限に付随するものとして(満腹感を誘起する能力による)用いることができる。

(発明の詳細な説明)

食事および満腹感に影響する主的なフィードバック機構の一つは、胃腸管内における栄養素の存在である。殆どの研究者は、胃の脳膜(即ち、脳の張り)を非一から最も重要な満腹感信号と見做しており、また幾つかの研究者は、腸内にお

ける栄養素の存在が満腹感フィードバックに寄与得ることを示唆している。しかし、胃の脳膜が最も重要な点との先人観が強いので、殆どの研究者は、腸内の栄養素は胃内の食物が空にすること(空胃)を遅延させ、胃の脳膜を間接的に促進することによっての作用による過ぎず、従って満腹感には間接的に寄与する過ぎないと主張する。

本発明は、部分的には、腸からの栄養素の吸収が胃の脳膜とは独立して、強力な満腹感フィードバックをトリガーアクションの発明者の発見に基づいている。

発明者は常に、末梢の脳基底部の筋よりも栄養素に対して感受性があり、同じ量の栄養素が回腸では空腸よりも大きな満腹感を生じることを発見した。この効果も、胃または腸の伸長とは独立して起きることが分かった。

これら研究の幾つかは、胆道フィルテルを設けたのについて行った。これらのイヌの食物攝取は、胆汁が空腸からそれで、回腸に達する末梢部の消化された脂肪の量が増大したときに、著しく減少することが分かった。更に、空腸よりも回腸において満腹感がより強力に発揮されると言う考えは、空腸および回腸を選択的に灌流させる常時梗阻型の灌流カテーテルを装備された他のイヌでの研究によっても支持された。これらイヌにおいて、特におよびペブチドの脂肪含有溶液は、空腸を灌流したときよりも回腸を灌流したときに、食物攝取をより強く目立たせに阻止した。詳細なイヌモデルを設けた更に別のイヌでの最近の研究では、内因性の脳臍性酵素を正常に十二指腸に導入する代りに中腸へそらすことによっ

て、1匹の自由に給餌させたイヌの食物攝取は、8日間の給餌期間に亘りて对照の70%未満まで減少した。食物の消化を腸の基底部から末端部に置き換えると、消化酵素がそこに向かれたときに、回腸センサーは正常時よりも遅くに高濃度の栄養素に曝され、増大した満腹感反応がもたらされる。これらの実験では、回腸の容積流量(*litter volume flow*)は増加しなかった。それでも、これらイヌの胃腸運動は正常からやや遅延速度であり、この結果は胃または回腸の脳膜、或いは排泄条件付けの問題ではない。

本発明はまた、小腸における栄養素の存在に対する生物学的反応の強さが、腸の単位長さ当たりの刺離強度および栄養素に接触している腸の長さに比例するという発見をも含んでいる。より詳細に言えば、回腸での栄養素に対する排泄分泌反応および空胃反応の大きさは、栄養素に接触している腸の長さに比例して変化する。最大の栄養素濃度においては、この反応は、刺激物に接触している腸の長さに正比例することになる。

例えば、排泄分泌を刺激する事が知られている水素イオンは、それが弱酸性イオンに結合され(即ち、放出および吸収を妨げられている)でいて、該イオンが水素イオンを下流に運び、或いは増大された質荷比度および/または肝臓粒子の回腸中の対応によって水素イオンの脳膜からの拡散を促進させるならば、低い初期濃度でも有力であることが見出された。

別の研究においては、1. 1 mol/l/mgのグルコースをイ

メの十二指腸に入ると、小腸の第一4分画、第二4分画、第三4分画及び第四4分画に0.25ml/100mlを同時に注入したときの約半分の空腹阻害を生じた。この研究によつて、小腸の全体にグルコースを拡散することによって、その利尿反応(空腹阻害)が増大することが示された。

発明者は、満腹感を誘導する特定の栄養素の吸収が減少されまつたは遷延され、また小腸粘膜の接触長さが増大すれば、満腹感反応は顕著に増強され得ると仮定した。

しかしながら、正常には、活性な輸送阻害または助長された拡散によって、栄養素は迅速に吸収され、速やかに腸腔から消失する。しかし発明者は、管腔粘度を増大させ、また満腹感を誘導する栄養素を腸活性コーティングを施した多くの粒子内に封入して利用可能な時期を遷延させることによって、栄養素を、より感受性である回腸に選択的に供給して回腸の全体に広がらせることが可能であることを発見した。栄養素を腸活性コーティングを施して、 α 法の異なる様々な丸薬(即ち、「マルチ粒子投与形態」)にすることによって、満腹感を誘導する栄養素を回腸に供給し、その全体に広がらせることができる。第一に、丸薬の胃から腸への移動および小腸に沿った移動は、丸薬の寸法および密度によって変化する。従って、回軸の丸薬は回腸に入つての中を移動しながら、小腸に沿って広がる。第二に、腸活性コーティングの溶解度は、丸薬毎に後分異なる。更に、この変化によって、小腸の中で栄養素が放出される距離を増大させる。正常には、栄養素は小腸に入ると迅速に吸収されるので、通常は中腸の前で殆ど完全

に吸収されてしまう。丸薬の溶滲性コーティングは、該コーティングが溶解するまで栄養素の放出を防止するから、少量の栄養素が吸収されずに広がり得る距離は、(a) 丸薬の移動性と、(b) コーティングの崩解速度とに依存する。従つて、マルチ粒子投与形態は、栄養素と崩解粘度との間の長い接触距離を達成する一つの手段である。更に、放出が末端の小腸(回腸)で起こるようプログラムされれば、より高い管腔粘度も吸収を遅延させ、また放出された栄養素を更に広がらせるよう作用するであろう。

末端の小腸(回腸)からの満腹感フィードバックは、感知される栄養素量当たりで、基礎時の小腸(空腸)からのフィードバックよりも強から、放出のタイミング(即ちコーティングの崩解時期)を回腸において優勢にすることによっても取扱された栄養素の量当たりの満腹感反応は高められるであろう。こうして、栄養素の粒数および供給優勢な部位(回腸)によって最大限の効果が得られ、放出された少量の栄養素があつかも多量であるかの如くに検知され、高い満腹感効果を生じるであろう。

最後に、栄養素が次回の食事タイミングに合わせて回腸で放出されるように、本発明の組物を採取すれば、最大限の有用な満腹感反応が得られる。胃が空になる時間は一般に2時間である。腸移動時間は2~4時間である。従つて、先の投与形態を食事と共に採取すれば、通常の空腹時間は2時間であり、回腸に到達した後に満腹感コーティングが崩解するのに更に2~4時間であるから、4~6時間後(次の食事

の時)に最大の満腹感効果が得られる。

この方法の本質は、少量の栄養素または栄養素錯体型を、通常は膨大な量を採取しなければ栄養素と接触しない「馬鹿な」身体センサに向けることによって、正常な肠センサーからの最大限の満腹感フィードバックを得るよう設計される。このアプローチの一つの重要な利点は、最小限の毒性または無毒性である。

(図面の説明)

図1は、下記で述べる研究1の目的のために変更された、イタリックで記した長方形レラップフィスティル(chronic barrier intraluminal fistula)を示す図である。

図2は、群波を回腸へ向けるオブデューレー(obdutribe)が押入されている改変ヘラカニューレを示す、図1の拡大図である。

図3は、群波を十二指腸へ向けるためのオブデューレー(obdutribe)が押入されている改変ヘラカニューレを示す、図1の拡大図である。

図4は、下記で述べる研究1の結果を示すグラフである。

図5は、下記で述べる研究1の結果を示す第二のグラフである。

図6は、下記で述べる研究1の結果を示す第三のグラフである。

図7は、下記で述べる研究1の結果を示す第四のグラフである。

研究1

回腸の満腹感機序に関する研究が、改変設計の医療ヘララップフィスティルを設計した上で行われた。これらラフィスティル群を創製するため、小腸管を達成した。また大腸管が折液する十二指腸部分を、該ダクトの上部を切除することによって達成する十二指腸から除去した。十二指腸のこの部分を、その機能を重ね替えることによって、回腸を閉鎖された回腸袋とした。十二指腸の切離部を一緒に接着することによって、十二指腸の連続性を再構築した。次いで、非封閉型のチタンレス鋼製ヘラカニューレを、長アームの一端が十二指腸に入り、他端が皮膚切開部を通して腹腔から外に出ると共に、サイドアームが回腸袋から群波を排出するように挿入した。皮膚の末端を閉鎖すると、全ての群波は十二指腸袋に入り、次いでヘラカニューレのサイドアームを通じて長いアームへ流れ、そこから十二指腸へ流れれるから、消化は正常に維持される。復元される短時間の実験において、研究者が群波を回収したまゝ群波を十二指腸から逃したいと思うときは何時でも、標準的なヘラカニューレ用に用いられる。これは、ヘラカニューレ長アームの十二指腸閉鎖部を塞ぐオブデューレー(実質的には改変部上のブラング)を挿入し、群波を皮膚側末端の外へ放すことによって行われる。長スムニこの研究に用いた改変(図1)には、ヘラカニューレ上に設けられたニップルの形の第二サイドアームが含まれている。このニップルには、短いタイゴン管(tight tubing)の一端が取

り付けられている。また、該管の底端部は小腸の中間点において、腸壁を通して挿入され固定されている。なお、外科医がこのような最終を行なうために、可動な小腸をヘララカニューレーに向けて引っ張ればいいから、タイゴン胃袋を連結しなければならない距離は短くてすむ。

図2および図3(当該カニューレの詳細図)に示したように、涙液の流れを十二指腸へ向け(図3:正常な状態)、或いは小腸の後手部分へ向ける(図2:異常状態)ために、水溶シールをりえる二重ドーリングを備えた二つの異なったオブデューレーターが用いられた。図3のカバーキャップ(腹壁の外にあらず)を緩慢し、オブデューレーターを交換し、次いでカバーキャップを再構合することによって、約2分間でルーチンを変更することができた。図3のオブデューレーターはまた、周期的な洗浄による開通性を確保するために、加压圧において、タイゴンババス管を通して水を注入できるように設計されている。この研究は、体重減少の影響を最小限にするために、二重クロスオーバーで計画された。即ち、体重減少が少ない順に順次されるように、期間は8日間のみとされた。この研究の目的は、基礎的の腸での消化(正常経路)と、末端部の腸での消化とが、それぞれ食物取扱に対するどのように影響するかを決定することであった。体重減少は腸を刺激して正常な攝取メカニズムを無効にするから、体重減少が大きいと、基礎部腸での消化経路と末端部腸での消化経路との間での、高選択性の真の相違が認められるかもしれない。そこで、正常消化の基底ライン期間の後に、8日間の連続する4期間、

イヌを観察した。被検対象のイヌは、A群とB群とに分けられた。A群においては、涙液を最初の8日間は末端部の腸に通らせ、第二の8日間は十二指腸に通し、第三の8日間は再度末端部の腸に通らせて、最後の8日間は再度十二指腸に通した。B群においては、涙液を最初の8日間は十二指腸に導入し、その後の第2～第4の矢印の8日間期間は、末端部腸、十二指腸および末端部腸に導入した。涙液が流れどるどのような場合でも、(a)バイパス管を洗浄できようように、また(b)操作者が、イヌには自分がどのように操作されているのかが容易に分からないように(即ち、波等の治療に対して目標であるように)イヌを操作するように、イヌは4日毎にオブデューレーターを交換される。結果が如何なるものであっても、イヌには400gの標準の粗挽き飼料を入れたペケツから自由に餌を食べさせた。

同時に、この研究の32日間は毎朝ペケツを秤量することにより、24時間内に消費されたドッグフードの量を測定した。また、二日毎に矢印のイヌの体温を測った。イヌは野外の大小に入れ、環境温度の制御は行はなかった。しかし、季節的な偏りがないように、研究は年間を通して行われた。1匹のイヌについて研究が行われ、この内の6匹はB群とされ、5匹はA群とされた。

何れの群においても、涙液を末端部の腸に通らすと、食物摂取が減少し(図2および図7)、また体重も減少した(図4および図5)。両方のイヌにおける食物減少の平均(イヌにおける二つの通らし期間の間)は、1.2% (1匹のイヌだ

けは全く減少を示さなかった)～5.2%であった。「暴食犬」(1日1回、大量の食物をがっつり過食して食べる傾向にあるイヌ)は、「頻食犬」(少しの食物を1日中食べているイヌ)よりも影響が少なかった。上記の反応しなかった1匹のイヌは、頗るな「暴食犬」であった。2回の通らし期間の間の食物摂取量および体重変動を要素の動物において平均して、これを同じ動物において、肺腫を正常に十二指腸に涙液を導入した2回の期間から得た対応する平均値と比較した。この比較は、対照群(111111111111)によって行った。1.1匹のイヌにおいて、涙液を末端部の腸に通らした期間では、食物摂取量は統計的に有意に低く($p < 0.005$)、体重減少は統計的に有意に高かった($p < 0.005$)。

この二重クロスオーバーで計画された実験で明らかになつたパターンは、腸の末端部への供給経路が食事を抑制するとの思想を有力に支持している。かくして、次の8日間に涙液を十二指腸に通したときの反動的な過食は、通らし期間の間の食物摂取の減少と同様に印象的である。

研究2

絶食後食事の決定: この研究の目的は、最も感受性の高い部位における最も強力な相殺期を免れることである。腸に反応カヌーレを挿した100匹のラットのラットについて、連続して数日間の長期給餵を行なう。矢印のラットの腸に沿った選択部位を、標準的な技術を用いて、Dチャレンジの小容量灌流ポンプに外科的に連結する。Dチャレンルまたは2チャレンルの緊張輪を用いて、この研究の結果はラットを自由に移動させ、

また腸を食べさせる。毎日の給餵時間の前および給餵の最中中に、回収または選択された給の組セグメントを、対照としてのAClまたは選択すべき栄養素で灌流する。灌流しているものの食物消費量を測定する。回収および腸の他の部分に灌流されたグルコース、オレイン酸塩、ドデカン酸塩、フェニルアラニンおよび他のポリペプチドの相対的な能力を示すために、投与量と回収のデータを分析する。この試験モデルは、複数の栄養素の結合が単一の栄養素よりも有効であるか否か、および/または腸の単一の領域に供給するよりも複数の部位で採用する方が良いか否かを決定するためにも用いることができる。また、单一点での放出に比較して、離れた複数の部位での放出の方が効力を増強するか否かを決定するために、末端部の回収に設けた二つの離隔した注入口を介しての同時に注入を用いることができる。この試験の利点は、連続した数日に亘る長期の給餵および薬剤試験の方が、短期の給餵モデルよりも外乱が少いことである。また、この試験は経時に効果がなくなるか否かの決定をも可能にする。

研究3

ヒトにおける検出: 正常なボランティアにおいて、研究2で決定された最適な栄養素または栄養素の組み合わせを、腸に沿って適切に配された單一または多数の灌流部位を具備する長期の腸持押法を用いることにより、何等かの発育形態とは独立して試験する。この場合にも、栄養素を灌流する間の食物消費量を測定し、対照での灌流の間の食物消費量

と比較する。ナイーブな被検者も、数日間は二つの1mm灌流液の設置に耐えるのは容易である。被検者当たり4日の試験シミュレーションは、栄養素の二つの投与量を对照群と比較するには充分である。

研究4

子孫的な投与方法：回腸におけるグルコースは、空腹におけるグルコースよりも、胃から固形食物を空にする空胃作用を遅延する上で最も強力である。従って、回腸での放出系を試験するために、グルコースの一回投与量は夫々別々に、迅速に溶解するコーティング（十二指腸で無くなる）で被覆され、また放出遅延コーティング（回腸で無くなる）で被覆される。こうして、回腸放出性の製剤は、空腸放出性の製剤よりも遅延し、空胃作用を遅延するのである。被検者は1日間に3回、自由に食事を取らせる。正常な消費の基底期間を経過した後、夫々の結果と共に、迅速溶解性コーティングまたは遅延溶解性コーティングで被覆されたグルコースの1回投与量をとる。空胃は、標準的な技術を用いてシーターザーされる。試験は少なくとも2週間行なう。確認されれば、望ましい調節についても同様に、グルコースをこれまで置き換える、同一のコーティングを用いて試験する。

研究5

被覆されたコーティング（糊）を用いて、非吸収性マーク（ポリエチレングリコール40-500）を封入する。このコーティングされた粒子の10%を、III-1-N-ブレキシンググラス（plasticized）でオーバーコートして、糊粒子の末端

回腸への送給をガムマ線シングラフリーで測定するために用いる（手め39- Tcでマウントしておく）。同時に、二重ルーペのマーカー液波系を用いて、回腸性コーティングを施した粒子の他の90%から14C-PSGが放出される範囲を測定する。この研究は数週間で行なわれ、また幾つかの異なるデリバリー固体を試験するために、異なったポランティアで繰返し行われる。

研究6

製品は幾つかの方法で試験される。しかし、CNS補償作用のために、体重減少日体は、一貫して食物摂取の40%減少だけでは得られない。被覆された人の正常ボランティアまたは肥満ボランティアでのクロスオーバー試験において、食物摂取を減少させるか否かを調べるために、ブレセボとの比較を行なう。体重減少プログラムを終了したばかりの肥満患者において体重減少の種々について、本発明の柔軟糊とブレセボとの比較試験を行なう。また、運動プログラムを受けている肥満患者における体重減少の誘導について、ブレセボとの比較試験を行なう。

（好みしい実施例の説明）

好みしい腸活性コーティングは、中性またはヒドロキシアルカリ性（pH 7.5）で溶解するpH感受性ポリマーである。現在承認されている普通に用いられるこの種のコーティングは、ドイツウェルシュレットルヒュッタットに所在するローム・ファーマGmbH製のオイドロガットS（Eudragit S）

である。

pH感受性コーティングの使用には、移行時間に依存することなく、コーティングの溶解が回腸に集中する利点がある。ヒドロキシアルカリ性に沿って見ると、胃は強い酸性であり（pH 1.5～1.5）、基礎部の腸は中性よりも低いが（pH 6.0～6.5）、小腸粘膜によって盲腸内に分泌される炭酸水素塩基イオンの緩衝能が増すため、末梢小腸におけるpHは7.80ビーグ値まで上昇する。オイドロガットSはpH 7未満では溶解しない弱酸性ポリマーであり、従って回腸で崩壊し、そこで米糠糊の内容物を一気に放出する構造がある。他にも、特許の領域にターゲットさせるための形態がある。例えば、ジアゾ化されたポリマー型の腸活性コーティングは、末梢回腸および盲腸内の嫌気性菌により発酵され、ジアゾ結合が分解されるに伴って可溶化する。しかし、より基礎部の回腸内におけるこのような菌の濃度は未知であり、従って本発明においてpH感受性機能の方が好みしい。

また、徐々に水和および崩壊して破裂するので、時間と共に崩壊する、ヒドロキセルロースのような腸活性コーティングも存在する。このような材料では、2～3時間の遅れで崩壊が達成される。しかし、回腸内の選択性放出を得るのが望ましいが、他方では、これと同時に、粒子直徑を変えて胃内滞留時間を変更することにより、口から回腸への移行の制御を自由に行なうのが望ましい。時間依存性の機構は、那位依存性またはpH依存性の機構に比べて、この投与形態の設計における自由度を損なう。

ドデカン酸ナトリウムまたはデシル酸ナトリウムは、好みしい活性成分である。回腸内にポリマー栄養素を消化する炭酸水素塩が作用し得ることを示すできないので、栄養素は手め消化された形態（モノマー）とすべきであろう。空胃作用を遅延させる上で、グルコースはイヌの回腸では非常に活性であり、また遅延なく回腸の回腸でも同様に活性であろうと思われるが、短期の実験では、グルコースは回腸における良好な満腹感誘起剤ではなく、良好な満腹感剤は脂肪であることが示されている。更に、ドデカン酸のような脂肪酸はグルコースよりも著しく遅く吸収されるので、少量でも長い接触時間を作成し得る。

好みしい腸活性コーティングはpH感受性であるから、その内容物は、回腸の盲腸のpHを増強すべきであるから、これとは異なったpHを促進するべきではない。例えば、クラックを通してコーティングされた丸薬の内部へ少量の水が漏れ、内容物を水和して、コーティングの内表面にアルカリ性pHが発生すれば、コーティング外側の盲腸pHが酸性であっても、コーティングの溶解が早まり、早すぎる崩壊を生じ得る。炭酸水素塩に富む回腸液のpHは約7.5であるのに対して、ドデカン酸ナトリウムは水に溶解するとpHは約8.5になる。対照的に、オレイン酸ナトリウムは約9.5のpHを達成し、回腸内にできコートの崩壊を促進する。

他の好みしい活性成分はデシル酸ナトリウムである。この物質は生物学的に活性であることが知られており、例えば、基礎部の腸管内ではドデカン酸よりも且つ詳細分泌を

刺激するが、弱いカルボン酸ではなく強い酸性なので、pH 値が2.0とコーティングの早すぎる崩壊を導くような緩衝効果は有していない。一方、デカニ酸塩は天然の食品であるに對して、デシル酸塩は天然食品ではないので、これを商業的に選択するためには毒性研究についてのFDA規制によって影響を受けるであろう。

デカニ酸ナトリウム及びデシル酸ナトリウムは、回腸の pH において、オレイン酸ナトリウムより容易に溶解する。オレイン酸ナトリウムの分散は胆汁酸塩によって補助されるのに對して、このデカニ酸塩は乳化するために胆汁酸塩を必要としない。栄養素が腸粘膜内のセンサー神経に接触するためには、崩液中に分散することが必要である。

一回投与量形態を構成する腸溶性コーティングを施された粒子の密度は、約1.0 g/cm³~1.1 g/cm³であります。これらは、美味であるが低カロリーの飲料のスラリーとして、食事の時に摂取される。この飲料は下以下のpHを有しておればよく、例えばオレンジジュース又はヨーグーであります。このスラリー及び飲料は、一緒に市販してもよい。大きさ及び密度は、この投与形態が次の食事の時間(4~6時間後)に最大の効率で回腸に導入されるように設計される。このスラリーは、実際の投与量を調節するための無限の能力を提供する。

脂肪酸は約0.80の密度を有しており、脂肪酸のナトリウム塩は約0.90の密度を有している。しかしながら、腸溶性コーティングを施されたこれら物質からなる粒子は、腸溶性コー

ティングの重量のために、1.0に近く密度を有している。密度が1.0よりも小さいか若しくは大きい粒子は、密度が1で同じ直径の粒子よりも多く胃から排出される。ヒトの胃からの大きさが異なる様の排出に関する知識は、殆ど全部が密度1の粒子の研究から導かれているので、その夢動を予測するためには密度1の粒子が望ましい。コーティングされたデカニ酸ナトリウム粒子の密度が1.0よりも著しく小さければ、NaClまたはクエン酸三ナトリウムのような賦形剤を含ませることによって、粒子の密度を増大させればよい。クエン酸三ナトリウムはpH2.5で緩衝するので、デカニ酸ナトリウムのより大きいアルカリ性緩衝作用を打ち消すことができると。

密度1.0で直徑1.0mmの粒子は、採取後150分の間に該粒子の半分が胃から排出されるような胃滞留時間を有している。ヒトの幽門から盲腸への食後移動時間の平均は100~150分である。従って、口から中腸までの通常の移動時間は、この投与形態では200~250分である。この移動によって、投与量の大部分は、次の食事時間(4~6時間後)までに回腸に供給される。直後の胃内滞留緩慢性は粒子直径の変化によって延長または延長されるが、幽門から盲腸(即ち小腸)への移行時間は粒子の大きさに関係なく一定のようであるから、必要に応じて粒径の粒子サイズを調節することによって、薬剤粒子の回腸への到達時間を変更することができる。

FIG. 1

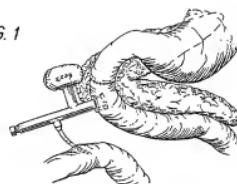


FIG. 2

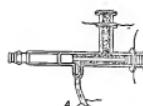
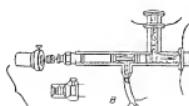


FIG. 3



イヌおよびヒトでの研究から、小粒子が胃から排出される半減期は粒子の直徑および密度によって決まるが、単位時間内に胃から排出される粒子の数は、食事の大きさ(採取された固体食物の量)に依存することなく、採取された粒子の数によって直線に変化する。従って、採取後4~6時間で回腸に到達する活性成分の絶対量は、スラリー中に混入して採取される粒子の数を規制することによって、該粒子の移行時間に依存することなく規制され得る。更に、必要とされる粒子の数は、コーティングに対する活性成分の容量比にも依存する。従って、最初投与量はスラリー中の粒子濃度(即ち、カップ一杯の飲料に茶匙何杯の粒子を添加するか)、またはスラリー中の粒子の全量によって達成される。

本発明の飲食有効組成物は、体重減少計画に付随して用いることにより、強制的なカロリー摂取制限の際の飢餓感または食物切望を低減することができる。或いは、本発明の組成物は体重減少を被持するための直接的な手段として(飲食摂取を約4.0%低下させる能力による)、または体重減少を維持するための食事制限に付随するものとして(満腹感を誘起する能力による)用いることができる。

ここに開示された本発明は、上記の好みしい実施例に限定されるべきものと解釈されなければならない。食品グレードの栄養素を回腸に選択的に供給することを共通とした飲食制御のための何れの方法も、本発明の範囲内に含まれるものである。

も高い吸収プロファイルを達成することを具備した方法。

9. 選択された構成物活性剤の効力を増進するための方法であって、前記構成物活性剤の他の吸収を人為的に延長させることを具備した方法。

10. 薬剤的に許容される病原感誘起剤と、該構成物活性剤を回腸において優先的に放出するように処方された薬剤的に許容されるデリバリー剤とを含有する組成物。

11. 請求項10に記載の組成物であって、前記構成物活性剤が、食品グレードの栄養素、食品グレードの栄養素の調製体、食品グレードの栄養素の類似体およびこれらの混合物からなる群から選択される活性成分を含む組成物。

12. 請求項11に記載の組成物であって、前記構成物活性剤が、難、遊離脂肪酸、ポリペプチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類似体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含む組成物。

13. 請求項12に記載の組成物であって、前記活性成分が、デデカノ酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物からなる群から選択される組成物。

14. 請求項10に記載の組成物であって、前記薬剤的に許容されるデリバリー剤が、イオン交換樹脂および難溶性コーティングからなる群から選択される組成物。

15. 請求項14に記載の組成物であって、前記デリバリー剤がイオン交換樹脂である組成物。

16. 請求項14に記載の組成物であって、前記デリバリー剤が陽離性コーティングである組成物。

17. 請求項16に記載の組成物であって、前記陽離性コーティングが、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマー及びセルロース性ポリマーからなる群から選択される組成物。

18. 請求項17に記載の組成物であって、前記陽離性コーティングが、pH感受性ポリマーからなる群から選択される組成物。

19. 請求項11に記載の組成物であって、前記構成物活性剤が、難、遊離脂肪酸、ポリペプチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類似体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含み、また前記薬剤的に許容されるデリバリー剤は、イオン交換樹脂、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマーおよびセルロース性ポリマーからなる群から選択される組成物。

20. 請求項10に記載の組成物であって、前記構成物活性剤がデデカノ酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物からなる群から選択される活性成分を含み、また前記デリバリー剤がpH感受性ポリマーからなる群から選択される陽離性コーティングを含む組成物。

21. 食欲を制御する方法であって、

薬剤的に許容される病原感誘起剤を選択すること、該構成物活性剤を回腸において優先的に放出する、薬剤的に許容されるデリバリー剤を選択すること、

1回投与量形態を処方すること、

該投与形態を、処置対象に対して経口的に投与することとを具備する方法。

31. 請求項30に記載の方法であって、前記粒子が0.15～1.25の密度を有する方法。

32. 請求項31に記載の方法であって、更に、前記粒子をマルチ粒子カプセルの形で投与することと具備する方法。

33. 請求項31に記載の方法であって、更に、前記粒子を液体と混合し、得られた混合物を動物に投与することと具備する方法。

34. 食欲制御用装置であって、

難、遊離脂肪酸、ポリペプチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類似体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含む構成物活性剤と、

イオン交換樹脂、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマーおよびセルロース性ポリマーからなる群から選択されるデリバリー剤とを含有する飲料。

35. 請求項34に記載の食欲制御用装置であって、前記構成物活性剤はデデカノ酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物からなる群から選択される活性成分を含み、また前記デリバリー剤はpH感受性ポリマーからなる群から選択される陽離性コーティングを含む飲料。

36. 食欲制御用装置であって、

難、遊離脂肪酸、ポリペプチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類似体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含む構成物活性剤と、

イオン交換樹脂、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマーおよびセルロース性ポリマーからなる群から選択されるデ

リバリー剤を含有する液剤。

3.7. 求査項4.6に記載の食飲料用成剤であって、前記満腹感誘起剤はドデカジンナトリウム、ドデル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物からなる群から選択される活性成分を含み、また前記リバリー剤はpH感受性ポリマーからなる群から選択される脂溶性コーティングを含む絶剤。

3.8. 食飲料用粉末剤であって、

穀、遊離脂肪酸、ポリペプチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含む満腹感誘起剤と、

イオン交換樹脂、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマーおよびセルロース性ポリマーからなる群から選択されるリバリー剤を含有する粉末剤。

3.9. 求査項4.8に記載の食飲料用成剤であって、前記満腹感誘起剤はドデカジンナトリウム、ドデル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物からなる群から選択される活性成分を含み、また前記リバリー剤はpH感受性ポリマーからなる群から選択される脂溶性コーティングを含む絶剤。

4.0. 食飲料用マルチ粒子カプセルであって、

穀、遊離脂肪酸、ポリペプチド、アミノ酸、それらの誘導体、それらの類縁体、それらの前駆体である適切な食品からなる群から選択される活性成分を含む満腹感誘起剤と、イオン交換樹脂、pH感受性ポリマー、ジアゾ化ポリマーおよびセルロース性ポリマーからなる群から選択されるリバリー剤を含有する粉末剤。

4.5. 食飲料用マルチ粒子カプセルであって、満腹感誘起剤の錠での吸収の有効性を規制し、回腸において最も高い吸収プロファイルを達成することを具備した方法。

4.9. 求査項4.6に記載の方法であって、更に、前記満腹感誘起剤と絶対対象の腸との接触長さを人為的に延長することを具備した方法。

5.0. 求査項4.6に記載の方法であって、更に、前記満腹感誘起剤の錠での吸収の有効性を規制し、回腸において最も高い吸収プロファイルを達成することを具備した方法。

5.1. 求査項4.7に記載の方法であって、更に、前記満腹感誘起剤の錠での吸収の有効性を規制し、回腸において最も高い吸収プロファイルを達成することを具備した方法。

5.2. 求査項4.9に記載の方法であって、更に、前記満腹感誘起剤の錠での吸収の有効性を規制し、回腸において最も高い吸収プロファイルを達成することを具備した方法。

4.1. 求査項4.9に記載の食飲料用マルチ粒子カプセルであって、前記満腹感誘起剤はドデカジンナトリウム、ドデル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物からなる群から選択される活性成分を含み、また前記リバリー剤はpH感受性ポリマーからなる群から選択される脂溶性コーティングを含む絶剤。

4.2. 求査項4.1に記載の食飲料用マルチ粒子カプセルであって、更に、直径が1~3mmの粒子を含むマルチ粒子カプセル。

4.3. 求査項4.2に記載の食飲料用マルチ粒子カプセルであって、前記粒子が0.5~1.0の密度を有するマルチ粒子カプセル。

4.4. 求査項4.3に記載の食飲料用マルチ粒子カプセルであって、前記粒子が0.75~1.25の密度を有するマルチ粒子カプセル。

4.5. 食飲料用製剤の方法であって、絶対対象によって消化された選択された満腹感誘起剤の錠での吸収の有効性を規制することを具備した方法。

4.6. 求査項4.4に記載の方法であって、更に、絶対対象によって消化された選択された満腹感誘起剤の錠での吸収の有効性を人為的に延長させることを具備した方法。

4.7. 食飲料用製剤の方法であって、選択された満腹感誘起剤の錠での吸収の有効性を規制し、絶対対象の腸において前記満腹感誘起剤の錠での吸収を人為的に延長することを具備した方法。

国際検査報告書 International examination report

A. CLASSIFICATION OF DIRECT MAYER	
INT'L. 4400-100 INT'L. 454001, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466 INT'L. 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 999, 1000, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1006, 1007, 1008, 1009, 1009, 1010, 1011, 1012, 1013, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1019, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1028, 1029, 1029, 1030, 1031, 1032, 1033, 1034, 1035, 1036, 1037, 1038, 1039, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1048, 1049, 1049, 1050, 1051, 1052, 1053, 1054, 1055, 1056, 1057, 1058, 1059, 1059, 1060, 1061, 1062, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1079, 1079, 1080, 1081, 1082, 1083, 1084, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1089, 1090, 1091, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 1104, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1109, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 1115, 1116, 1117, 1118, 1119, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129, 1129, 1130, 1131, 1132, 1133, 1134, 1135, 1136, 1137, 1138, 1139, 1139, 1140, 1141, 1142, 1143, 1144, 1145, 1146, 1147, 1148, 1149, 1149, 1150, 1151, 1152, 1153, 1154, 1155, 1156, 1157, 1158, 1159, 1159, 1160, 1161, 1162, 1163, 1164, 1165, 1166, 1167, 1168, 1169, 1169, 1170, 1171, 1172, 1173, 1174, 1175, 1176, 1177, 1178, 1179, 1179, 1180, 1181, 1182, 1183, 1184, 1185, 1186, 1187, 1188, 1189, 1189, 1190, 1191, 1192, 1193, 1194, 1195, 1196, 1197, 1197, 1198, 1199, 1199, 1200, 1201, 1202, 1203, 1204, 1205, 1206, 1207, 1208, 1209, 1209, 1210, 1211, 1212, 1213, 1214, 1215, 1216, 1217, 1218, 1219, 1219, 1220, 1221, 1222, 1223, 1224, 1225, 1226, 1227, 1228, 1229, 1229, 1230, 1231, 1232, 1233, 1234, 1235, 1236, 1237, 1238, 1239, 1239, 1240, 1241, 1242, 1243, 1244, 1245, 1246, 1247, 1248, 1249, 1249, 1250, 1251, 1252, 1253, 1254, 1255, 1256, 1257, 1257, 1258, 1259, 1259, 1260, 1261, 1262, 1263, 1264, 1265, 1266, 1267, 1268, 1269, 1269, 1270, 1271, 1272, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1286, 1287, 1288, 1289, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1345, 1346, 1347, 1348, 1349, 1349, 1350, 1351, 1352, 1353, 1354, 1355, 1356, 1357, 1358, 1359, 1359, 1360, 1361, 1362, 1363, 1364, 1365, 1366, 1367, 1368, 1369, 1369, 1370, 1371, 1372, 1373, 1374, 1375, 1376, 1377, 1378, 1379, 1379, 1380, 1381, 1382, 1383, 1384, 1385, 1386, 1387, 1388, 1389, 1389, 1390, 1391, 1392, 1393, 1394, 1395, 1395, 1396, 1397, 1398, 1399, 1399, 1400, 1401, 1402, 1403, 1404, 1405, 1406, 1407, 1408, 1409, 1409, 1410, 1411, 1412, 1413, 1414, 1415, 1416, 1417, 1418, 1419, 1419, 1420, 1421, 1422, 1423, 1424, 1425, 1426, 1427, 1428, 1429, 1429, 1430, 1431, 1432, 1433, 1434, 1435, 1436, 1437, 1438, 1439, 1439, 1440, 1441, 1442, 1443, 1444, 1445, 1446, 1447, 1448, 1449, 1449, 1450, 1451, 1452, 1453, 1454, 1455, 1456, 1457, 1458, 1459, 1459, 1460, 1461, 1462, 1463, 1464, 1465, 1466, 1467, 1468, 1469, 1469, 1470, 1471, 1472, 1473, 1474, 1475, 1476, 1477, 1478, 1479, 1479, 1480, 1481, 1482, 1483, 1484, 1485, 1486, 1487, 1488, 1489, 1489, 1490, 1491, 1492, 1493, 1494, 1495, 1495, 1496, 1497, 1498, 1499, 1499, 1500, 1501, 1502, 1503, 1504, 1505, 1506, 1507, 1508, 1509, 1509, 1510, 1511, 1512, 1513, 1514, 1515, 1516, 1517, 1518, 1519, 1519, 1520, 1521, 1522, 1523, 1524, 1525, 1526, 1527, 1528, 1529, 1529, 1530, 1531, 1532, 1533, 1534, 1535, 1536, 1537, 1538, 1539, 1539, 1540, 1541, 1542, 1543, 1544, 1545, 1546, 1547, 1548, 1549, 1549, 1550, 1551, 1552, 1553, 1554, 1555, 1556, 1557, 1558, 1559, 1559, 1560, 1561, 1562, 1563, 1564, 1565, 1566, 1567, 1568, 1569, 1569, 1570, 1571, 1572, 1573, 1574, 1575, 1576, 1577, 1578, 1579, 1579, 1580, 1581, 1582, 1583, 1584, 1585, 1586, 1587, 1588, 1589, 1589, 1590, 1591, 1592, 1593, 1594, 1595, 1595, 1596, 1597, 1598, 1599, 1599, 1600, 1601, 1602, 1603, 1604, 1605, 1606, 1607, 1608, 1609, 1609, 1610, 1611, 1612, 1613, 1614, 1615, 1616, 1617, 1618, 1619, 1619, 1620, 1621, 1622, 1623, 1624, 1625, 1626, 1627, 1628, 1629, 1629, 1630, 1631, 1632, 1633, 1634, 1635, 1636, 1637, 1638, 1639, 1639, 1640, 1641, 1642, 1643, 1644, 1645, 1646, 1647, 1648, 1649, 1649, 1650, 1651, 1652, 1653, 1654, 1655, 1656, 1657, 1658, 1659, 1659, 1660, 1661, 1662, 1663, 1664, 1665, 1666, 1667, 1668, 1669, 1669, 1670, 1671, 1672, 1673, 1674, 1675, 1676, 1677, 1678, 1679, 1679, 1680, 1681, 1682, 1683, 1684, 1685, 1686, 1687, 1688, 1689, 1689, 1690, 1691, 1692, 1693, 1694, 1695, 1695, 1696, 1697, 1698, 1699, 1699, 1700, 1701, 1702, 1703, 1704, 1705, 1706, 1707, 1708, 1709, 1709, 1710, 1711, 1712, 1713, 1714, 1715, 1716, 1717, 1718, 1719, 1719, 1720, 1721, 1722, 1723, 1724, 1725, 1726, 1727, 1728, 1729, 1729, 1730, 1731, 1732, 1733, 1734, 1735, 1736, 1737, 1738, 1739, 1739, 1740, 1741, 1742, 1743, 1744, 1745, 1746, 1747, 1748, 1749, 1749, 1750, 1751, 1752, 1753, 1754, 1755, 1756, 1757, 1758, 1759, 1759, 1760, 1761, 1762, 1763, 1764, 1765, 1766, 1767, 1768, 1769, 1769, 1770, 1771, 1772, 1773, 1774, 1775, 1776, 1777, 1778, 1779, 1779, 1780, 1781, 1782, 1783, 1784, 1785, 1786, 1787, 1788, 1789, 1789, 1790, 1791, 1792, 1793, 1794, 1795, 1795, 1796, 1797, 1798, 1799, 1799, 1800, 1801, 1802, 1803, 1804, 1805, 1806, 1807, 1808, 1809, 1809, 1810, 1811, 1812, 1813, 1814, 1815, 1816, 1817, 1818, 1819, 1819, 1820, 1821, 1822, 1823, 1824, 1825, 1826, 1827, 1828, 1829, 1829, 1830, 1831, 1832, 1833, 1834, 1835, 1836, 1837, 1838, 1839, 1839, 1840, 1841, 1842, 1843, 1844, 1845, 1846, 1847, 1848, 1849, 1849, 1850, 1851, 1852, 1853, 1854, 1855, 1856, 1857, 1858, 1859, 1859, 1860, 1861, 1862, 1863, 1864, 1865, 1866, 1867, 1868, 1869, 1869, 1870, 1871, 1872, 1873, 1874, 1875, 1876, 1877, 1878, 1879, 1879, 1880, 1881, 1882, 1883, 1884, 1885, 1886, 1887, 1888, 1889, 1889, 1890, 1891, 1892, 1893, 1894, 1895, 1895, 1896, 1897, 1898, 1899, 1899, 1900, 1901, 1902, 1903, 1904, 1905, 1906, 1907, 1908, 1909, 1909, 1910, 1911, 1912, 1913, 1914, 1915, 1916, 1917, 1918, 1919, 1919, 1920, 1921, 1922, 1923, 1924, 1925, 1926, 1927, 1928, 1929, 1929, 1930, 1931, 1932, 1933, 1934, 1935, 1936, 1937, 1938, 1939, 1939, 1940, 1941, 1942, 1943, 1944, 1945, 1946, 1947, 1948, 1949, 1949, 1950, 1951, 1952, 1953, 1954, 1955, 1956, 1957, 1958, 1959, 1959, 1960, 1961, 1962, 1963, 1964, 1965, 1966, 1967, 1968, 1969, 1969, 1970, 1971, 1972, 1973, 1974, 1975, 1976, 1977, 1978, 1979, 1979, 1980, 1981, 1982, 1983, 1984, 1985, 1986, 1987, 1988, 1989, 1989, 1990, 1991, 1992, 1993, 1994, 1995, 1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2	